

KOPROPORPHYRINBESTIMMUNG IM HARN BEI LEBERKRANKEN
UND DIE KLINISCHE BEDEUTUNG EINER PORPHYRINURIE
BEI HEPATOPATHIEN

von

PAUL OBERLÄNDER

Mailinx 1964

KOPROPORPHYRINBESTIMMUNG IM HARN BEI LEBERKRANKEN
UND DIE KLINISCHE BEDEUTUNG EINER PORPHYRINURIE
BEI HEPATOPATHIEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

PAUL OBERLÄNDER

aus Mainz-Mombach

MAINZ 1964



Dekan: Professor Dr.med. Dr.phil. K. Wagner
Referent: Professor Dr.med. H. Gros
Korreferent: Professor Dr.med. K. Voit
Tag der mündl.Prüfung: 25. Februar 1964

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz,
Augustinerstraße 64-66
Telefon 24293



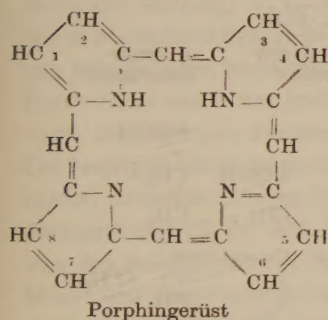
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Chemische Konstitution der Porphyrine	1
II. Porphyrine in der Hämsynthese	1
III. Porphyrine im Organismus	3
IV. Normale und pathologische Porphyrinausscheidung im Harn	4
V. Koproporphyrinbestimmung im Harn bei Lebererkrankungen . . .	5
1. Fragestellung	5
2. Methode	6
3. Untersuchungen einzelner Erkrankungen	9
a) Akute und subakute Virushepatitiden und einige Folgezustände	9
b) Chronische Hepatitiden	10
c) Hepatosen (Fettleber)	10
d) Leberzirrhosen	11
e) Aszendierende Lebererkrankungen und Cholangitiden . . .	13
f) Verschlußikterus und Karzinome	14
g) Koma hepaticum	16
h) Posthepatitische Hyperbilirubinämien und kongenitaler hämolytischer Ikterus	16
4. Diskussion	18
5. Zusammenfassung	20
VI. Literaturverzeichnis	22

I. CHEMISCHE KONSTITUTION DER PORPHYRINE

Porphyrine sind zyklische Tetrapyrrole, sogenannte Pyrrolfarbstoffe. Ihr Grundkörper ist das Porphin, gebildet aus 4 Pyrrolringen, verbunden durch 4 Methinbrücken. Zwei dieser Pyrrolkerne tragen NH-Gruppen, die anderen beiden enthalten tertiär gebundenen Stickstoff.

Die verschiedenen (isomeren) Porphyrine unterscheiden sich durch verschiedene (gleiche) Substituenten an 1 bis 8 verschiedenen Stellungen am Porphin.



Porphyrin	1,2	3,4	5,6	7,8
Protoporphyrin III	MV	MV	MP	PM
Koproporphyrin III	MP	MP	MP	PM
Uroporphyrin III	AP	AP	AP	PA
Uroporphyrin I	AP	AP	AP	AP
Koproporphyrin I	MP	MP	MP	MP

M = Methyl — CH₃

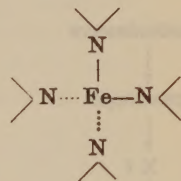
V = Vinyl — CH = CH,

A = Acetyl — CH₃COOH

P = Propyl — CH₂CH₂COOH *

II. PORPHYRINE IN DER HÄMSYNTHESE

Die Entstehung von Porphyrinen im Stoffwechsel hängt mit der Bildung von Hämproteiden (Hämoglobin, Myoglobin, Zytochrome, Katalase, Peroxydase) zusammen. Das Häm ist ein durch zweiwertiges Eisen und durch Protophyrin gebildetes inneres Komplexsalz. Zwei Stickstoffatome sind ionogen, die beiden übrigen durch Nebenvalenzen an das Metallion gebunden (LANGENBECK (1)).



Die Hämsynthese im Organismus dürfte nach Untersuchungen von SHEMIN (2) wenigstens bis zum Porphobilinogen bekannt sein (s. Abb.1).

Früher nahm man an, daß nach Kondensation von 4 Molekülen Porphobilinogen das Protoporphyrin direkt über die Zwischenstufen der "physiologischen" Isomere III von Uro- und Koproporphyrinen entstünde. Verschiedene Untersuchungen deuten aber eher darauf hin, daß Decarboxylierungen und Oxy-

* Die Formeln sind dem "Lehrbuch der pathologischen Physiologie" von E.Goetze, Jena 1962, entnommen.

ationen (bis zu Vinylgruppen) an sehr labilen, reduzierten Leukovorstufen der nach Karboxylgruppen verschiedenen jeweiligen Porphyrine ablaufen (s. Abb. 2).

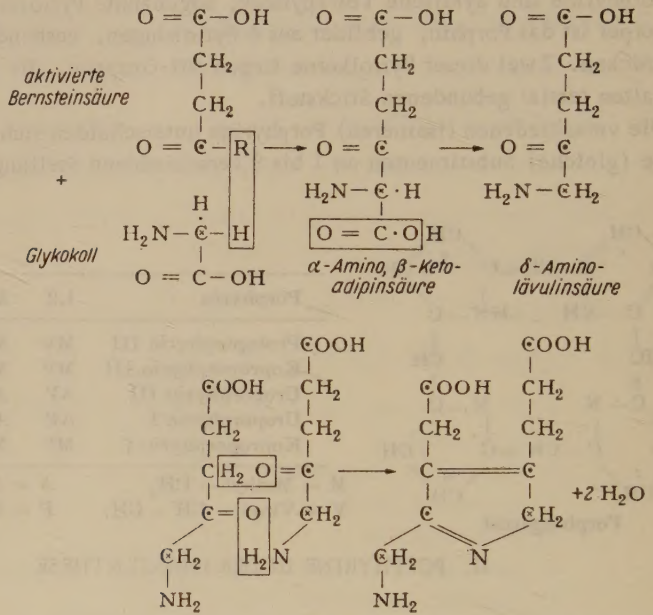


Abb. 1. Weg der Hämsynthese bis zum Porphobilinogen (nach REMMER (3)).

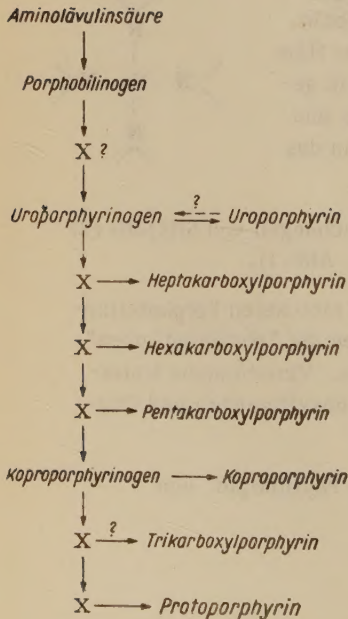


Abb. 2. Hypothese der Protoporphyrinsynthese (REMMER (3), Modifikation nach DRESEL und FALK).

Hämabbau führt zu Gallenfarbstoffen (4). Lediglich die Möglichkeit der Entstehung von Porphyrinen aus dem Methämoglobin-Abbau wird diskutiert (5).

III. PORPHYRINE IM ORGANISMUS

Hauptbildungsstätten für Porphyrine sind Leber und Knochenmark (5). Nach RIMINGTON werden beim Gesunden die Koproporphyrine III und I im Verhältnis 10 000: 1 gebildet (6). Daneben werden dem Organismus auch Porphyrine durch die Nahrung, z.T. durch Wirkung von Darmbakterien, zugeführt. Diese Bakterientätigkeit ist nach REMMER (3) von großer, nach BRUGSCH (7) von sehr geringer Bedeutung.

Durch Niere und Leber findet eine Porphyrinexkretion statt, die weniger als 0,1% der täglichen Synthese von 220 mg für die Hämbildung beträgt (3). Ein Porphyrinabbau zu noch unbekannten Substanzen wird in der Leber vermutet. Daneben ist eine Umwandlung von Protoporphyrin IX in Bilirubin nachgewiesen (8) (s. Abb.3).

Von den Porphyrinen der Galle sind 66 - 75% Kopro- und der Rest Proto-, Meso- und Deuteroporphyrine (7). Unter den Gallen-Koproporphyrinen dominiert die Isomere I (9).

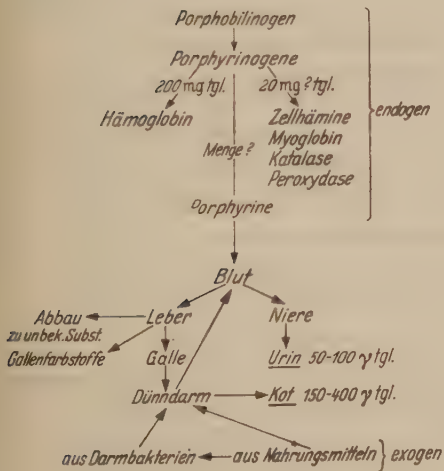


Abb.3. Herkunft und Ausscheidung der Porphyrine (nach REMMER (3)).

IV. NORMALE UND PATHOLOGISCHE PORPHYRIN-AUSSCHIEDUNG IM HARN

Im Harn des Gesunden finden sich "praktisch nur" Koproporphyrine (BRUGSCH (7)), Typ I und III zu etwa gleichen Teilen (10)(11).

Die Ausscheidung ist sehr verschieden hoch und von vielen, "teilweise nicht übersehbaren Einflüssen" (BRUGSCH) abhängig. Durch saure Diät sowie Eiweiß, Fett und Alkohol in der Nahrung, körperliche Belastungen, Menstruation z.B. wird sie verstärkt (7). Die obere Grenze der physiologischen täglichen Harnporphyrinmenge wird u. a. mit 80 μ (12), (5), 100 μ (7), (13), 110 μ (14) angegeben. Voneinander abweichende Angaben beruhen z.T. auf verschiedenen Bestimmungsmethoden (5) und unterschiedlicher Berücksichtigung der Leukovorstufe ("Chromogen") des Koproporphyrins, welche 46% der gesamten ausgeschiedenen Porphyrinmengen betragen soll (13).

Bei krankhaft veränderter Harnporphyrinausscheidung wird zwischen Porphyrie und Porphyrinurie unterschieden. Porphyrien oder Porphyrinkrankheiten gelten als primäre Porphyrinstoffwechselstörungen mit Exkretion von Uroporphyrinen bei der erythropoetischen (kongenitalen) oder chronischen hepatischen (kutanen) Form und zusätzlich von Porphobilinogen und δ -Amino-Lävalinsäure bei der akuten hepatischen (intermittierenden). Klinisch äußern sich diese Erkrankungen verschieden (15), (16), (17), (18), (3), (19). Daneben wurde eine kombinierte hepatische Porphyrie beschrieben (17), gekennzeichnet durch akute und chronische Phasen. Bei bis dahin latenter Porphyrie können u. a. sehr geringe Mengen (7) von Schlafmitteln (16), (7), (3), (15), offenbar verschiedenster chemischer Konstitution, einen akuten Anfall im Sinne der intermittierenden Form auslösen.

Ein Teil der Autoren spricht noch von toxischer Porphyrie, nach BRUGSCH durch größere Mengen verschiedener Schlafmittel bei "porphyrischem Konstitutionstyp" ausgelöst (7), nach STICH durch chronischen Mißbrauch ganz bestimmter Hypnotika ("echte Porphyrogene", Sedormid u. a.) erzeugt (16).

Verantwortlich gemacht werden Schlafmittel z.T. auch für Porphyrinurie. Unter dieser Bezeichnung versteht man nach geläufiger Definition lediglich - pathologisch gesteigerte Koproporphyrinausscheidung im Harn. Typisches Beispiel für eine toxische Porphyrinurie ist die Bleivergiftung.

Die Möglichkeit sekundärer Porphyrinstoffwechselstörungen besteht bei akuten (auch rheumatisch bedingten) fieberhaften Erkrankungen, Anämien, Leukämien, Lymphogranulomatose (7), (15), Thyreotoxikose (20), den meisten malignen Tumoren, tuberkulösen Erkrankungen, Magen-Darmerkrankungen mit Blutun-

gen und unter Umständen auch Ileus und Obstipation (7). Es handelt sich dann um symptomatische oder sekundäre Porphyrinurien. Neuerdings zeigte sich aber, daß auch symptomatische Porphyrinurien bei schweren Erkrankungen Uroporphyrine im Harn aufweisen können (21).

V. KOPROPORPHYRINBESTIMMUNG IM HARN BEI LEBERERKRANKUNGEN

1. Fragestellung

Bekannt sind Porphyrinurien bei Lebererkrankungen. Von VANOTTI werden sie als häufigste Ursache abnormer Porphyrinausscheidung angesehen. Große Mengen wurden vor allem bei "akuter und chronischer Hepatitis, allen Ikterusformen hepatischer Herkunft und Leberzirrhose" beobachtet (9).

Bisher existieren offenbar noch keine allgemeinverbindlichen Aussagen über die differentialdiagnostische Wertbarkeit der Harn-Koproporphyrinmengen bei Hepatopathien. In der anerkannten "Differentialdiagnose innerer Krankheiten" HEGGLINs wird diese Frage überhaupt nicht berührt. Lediglich im Zusammenhang mit Porphyrinen wird die Existenz von Porphyrinurien auch bei hämolytischem Ikterus, Verschlúßikterus und "Leberaffektionen" erwähnt (22).

Im Mittelpunkt bisher zitierter Arbeiten stehen u. a. Probleme des Porphyrinstoffwechsels, Porphyrinen und Ursachen erhöhter Porphyrinausscheidungen. Dieser letzte Aspekt steht bei BRUGSCH auch hinsichtlich der Lebererkrankungen im Vordergrund (7).

KEHL konnte durch Untersuchungen an 66 Patienten mit z. T. histologisch diagnostizierten Lebererkrankungen einige Hinweise zur Differentialdiagnose und Prognose geben (5). Besonders unter diesen Gesichtspunkten sind hier Harnporphyrinuntersuchungen an 170 Leberpatienten durchgeführt worden. Die Erkrankungen wurden meistens laparoskopisch⁺ und z. T. nach gezielter Punktion leberhistologisch⁺⁺ diagnostiziert. Die Koproporphyrine wurden in der Regel je Patient nur einmal mit einfacher, in jedem Laboratorium anwendbarer Methode grobquantitativ bestimmt. Ermittelte Porphyrinmengen können nur als ungefähre Angaben gelten.

⁺ Professor Dr. med. H. GROS in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. K. VOIT).

⁺⁺ Pathologisches Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. F. KLINGE/Professor Dr. med. H. BREDT).

2. Methode

Die Koproporphyrine wurden im Prinzip nach einer von H.FISCHER angegebenen Methode für die Aufarbeitung ätherlöslicher (Kopro-, Proto-, Meso-, Deutero-) Porphyrine gewonnen (13), (23) und nach Absorptionsintensität spektroskopisch im Vergleich zu einer Standardlösung bestimmt (24).

Nach Aufrühren und Durchschütteln wurden der 24-Stunden-Harnmenge 100 ccm entnommen, mit 7,5 ccm Eisessig angesäuert und mit 300 ccm Äther 200 mal kräftig geschüttelt. Nach Ablassen der wässrigen Phase wurde der Ätherauszug mit je 20 ccm destilliertem Wasser so oft gewaschen, bis das Waschwasser neutral war. Dabei soll ein Porphyrinverlust von höchstens 11,7%, im Mittel 5,7% auftreten (25). Aus dem nun säurefreien Äther wurde das Porphyrin in 10 ccm (2 mal 5 ccm) 5%iger Salzsäure übergetrieben.

Für die Bestimmung der Porphyrine standen zur Verfügung: ein Handspektroskop Zeiss Ikon, geschliffene Küvetten verschiedener Größe, d.h. Schichtdicke und 0,3, 0,4 und 0,5 mg%ige Standardlösungen von Hämatoporphyrin in - wie die Versuchslösung - 5%iger Salzsäure. Hämatoporphyrin NENCKI wurde in reiner Form von den Nordmark-Werken bezogen. Die Absorptionsspektren des Hämato- und Koproporphyrins sahen sich in Verteilung (Wellenlängen (9), (23)) und jeweiliger unterschiedlicher Intensität der einzelnen Banden ähnlich. Vergleichend spektroskopiert wurde bei möglichst geringer Intensität und an Hand des beiderseits dunkelsten, beim Koproporphyrin um 550 m μ gelegenen Streifens. Da die Konzentration der Schichtdicke umgekehrt proportional ist, ergab sich bei gleicher Intensität der betreffenden Absorptionsbanden von Versuchslösung und Vergleichslösung:

$$\frac{\text{Schicht der Vergl.-Lösung.}}{\text{Schicht der Vers.-Lösung.}} = \frac{\text{Konz. der Vers.-Lösung.}}{\text{Konz. der Vergl.-Lösung.}}$$

Ein Berechnungsbeispiel:

Schichtdicke der Vergleichslösung	=	0,5 cm
Schichtdicke der Versuchslösung	=	5,0 cm
Konzentration der Vergleichslösung	=	0,4 mg%
Konzentration der Versuchslösung	=	? mg%

$$\frac{0,5 \cdot 0,4}{5} = 0,04 \text{ mg\% oder } 40 \text{ } \mu\text{ in 100 ccm 5\%iger Salzsäure}$$

Dem entspricht eine Harnmenge von 1000 ccm. In einer Tagesharnmenge von 600 ccm wären das 24 μ . Entsprechend der verschiedenen Extinktionskoeffizien-

ten von Hämato- und Koproporphyrin mußte dieser errechnete Wert noch mit 0,84 (24) multipliziert werden. Die Ergebnisse verstehen sich im wesentlichen ohne "Chromogen", das sich erst nach eintägigem Stehen des Harns in Porphyrin umwandelt (23).

Das Berechnungsbeispiel zeigt auch die Grenzen des Verfahrens. Eine geringere Koproporphyrinkonzentration als die dort angeführte ergibt auch bei großer Schichtdicke kaum zu erkennende und daher nicht zu vergleichende Absorptionsbanden. Derartige Salzsäureauszüge wurden mit einer Standardlösung gleichgesetzt, deren intensivster Absorptionsstreifen bei bestimmter Schichtdicke gerade noch zu erkennen war. Der tatsächliche Wert lag dann unter dem errechneten und war nicht näher anzugeben. Es konnten aber mit den angeführten Konzentrationen (siehe Berechnungsbeispiel) noch Porphyrinmengen von 16 γ in 400 ccm, 24 γ in 600 ccm oder 32 γ in 800 ccm Tagesharn mühelos nachgewiesen werden. In der meist nicht überschrittenen Harnmenge von 1500 ccm waren also 60 γ , als Hämatoporphyrin berechnet, noch ohne weiteres zu bestimmen. Und in Koproporphyrine umgerechnet, mußte nur äußerst selten irgendeine Menge um 50 γ , 55 γ oder 60 γ angenommen werden.

Daß derartige Ausscheidungen noch nicht als pathologisch angesehen werden können, zeigen Bestimmungen an 30 klinisch Gesunden oder an Patienten mit nichtporphyrinurischen Erkrankungen. Sie ergaben relativ häufig Koproporphyrinmengen um 50 und 60 γ . Auffallenderweise decken sich diese Ergebnisse in einer Hinsicht ziemlich genau mit den Untersuchungen von TROPP und HOFMANN an Gesunden: In 90% fanden sich nicht mehr als 60 γ im 24-Stunden-Urin. Die Autoren fanden nie mehr als 100 γ (25).

1.	D.B.	Asthma bronch., Zystenlunge	110
2.	F.K.	Adipositas	30/80
3.	B.K.	Chron. Nephritis	65/25
4.	P.S.	Veg. Dystonie	60/50
5.	S.J.	Klinisch gesund	50/60
6.	H.F.	Arterieller Hochdruck	60
7.	K.E.	Klinisch gesund	40
8.	E.B.	Klinisch gesund	40
9.	W.D.	Myokardinfarkt	40
10.	L.G.	Prostatitis, Pyelonephritis	40
11.	H.W.	Myokardinfarkt	35
12.	W.H.	Emphysebronchitis	30
13.	E.N.	Gastroduodenitis	30
14.	A.H.	Kompens. Vitium cordis	20
15.	S.B.	Arterieller Hochdruck	20
16.	O.H.	Kompens. Vitium cordis	50
17.	A.S.	Kompens. Vitium cordis	30
18.	A.K.	Klinisch gesund	45
19.	A.M.	Anacidität	12
20.	I.B.	Lungenemphysem, Cor pulm.	45
21.	M.S.	Nierentuberkulose	50
22.	F.H.	Emphysebronchitis	30
23.	E.V.	Klinisch gesund	45
24.	H.B.	Vegetative Dystonie	15
25.	M.G.	Asthma bronch., subac. Gastritis	20
26.	I.B.	Frühschwangerschaft	30
27.	D.F.	Hyperacidität	50
28.	E.B.	Cholezystitis	30
29.	B.D.	Cholezystitis	45
30.	A.S.	Cholezystitis	40

Tab. 1. Koproporphyrine (in γ angegeben) in der Tagesharnmenge von klinisch Gesunden und Patienten mit nichtporphyrinurischen Erkrankungen.

Bei den hier durchgeführten Bestimmungen hatte ein Patient 110 γ (s. Tab. 1).

N a m e	A l t e r	Harn- Kopro- porph. in γ	Serum- bilirubin in mg-% gesamt dir.	Taka- ta in mg-% (>70)*	Thy- mol- Einh. (≈ 4)*	Brom- sulph. % nach 45' (≈ 5)*	Papierelek- troforese Serum-Ew.- Fraktionen: A $\alpha_1 \alpha_2 \beta \gamma$	Ser.- Fe in γ (80- 120)*	Alk. Ser.- Phosphat. in mME (0,8-2,3)*	L a p a r.
1 A.M. (18)*	35	500 50	12,3 1,4	7,2 (*) $\uparrow$	50 100	21 4,5				
2 L.W.	21	400	7,6	4,2 $\uparrow$	6		(-)(+)(-)	155	2,2	
3 H.H. (3)	56 300	400 300	21,3 21,6	9,6 12,9	30 präkoma- tös, foetor hep.	25				
4 M.K.	35	360	11,4	6,3 $\downarrow$	50	13 $\uparrow$	(+)	276	3,7	+
5 R.N.	30	350	11,3,5	(*) $\uparrow$	90	9,5	- + +			
6 H.D.	22	325	8,1	5,4 $\downarrow$	100	5		147	5,7	
7 R.W.	61	325	13,3	7,9 $\downarrow$	70	9		179	1,8	+
8 I.F.	59	320	16,5	9,6 $\downarrow$	40 $\uparrow$	16,5 $\uparrow$	- - (-)		2,3	+
9 W.K.	43	280	10,2	6,5 $\downarrow$	70 $\uparrow$	10,5 $\uparrow$				
10 G.B.	36	250	15,0	2,9 $\uparrow$	80	7	(-)(-)(-) +			
11 I.V. (5) (9) (28)	26	250 250 150 90	19,3 2,3 1,8	4,5 $\downarrow$ (*) $\downarrow$ (*)	80	18,5	- -		1,6	
12 B.R. (14)	63	240 110	10,2 2,8	6,6 $\downarrow$ 0,8 $\uparrow$	70	8		144	3,3	
13 W.G. (14)	49	135 200	3,7 2,4	1,9 1,1 $\uparrow$	90	7		278	2,2	
14 W.N.	23	135	1,1	(*) $\uparrow$	100	6,5				
15 K.B. (14)	28	110 40	6,6 7,6	5,7 $\downarrow$ 5,1 $\downarrow$	100	3	(-) +			
16 S.T. (6)	22	70 20	1,3 0,3	0,8 $\uparrow$ -	70	6	38	288	1,2	
17 D.S.	18	80	2,1	1,2 $\uparrow$	100	1				
18 I.D.	53	50	0,8	-	100	13 $\uparrow$		327	3,5	
19 M.K.	22	20	0,9	-	100	8		259	2,7	
20 S.S.	60	30	0,7	-	80	11 $\uparrow$		282	4,0	
21 K.M.	49	30	1,9	0,9 $\uparrow$	90	15 $\uparrow$	31 (-) (+)			

Tab. 2 Akute Virushepatitiden

Klinische und Laboratoriumsbefunde wurden auch bei den weiteren Tabellen nur festgehalten, wenn sie zur gleichen Zeit mit der Porphyrinbestimmung erhoben wurden und (ohne Laparoskopie) differentialdiagnostische Bedeutung haben.

$\uparrow, \downarrow, \uparrow$ = starke bis schwache Besserung,

$\downarrow, \downarrow, \downarrow$ = Verschlechterung unmittelbar vor oder nach der Porphyrinbestimmung festgestellt (Pfeil vor oder nach dem Laboratoriumsbefund)

* Normalwerte sind in Klammern angegeben.

** Zahlen in der Klammer bedeuten bei mehrmaliger Bestimmung den jeweiligen Abstand von der ersten, in Tagen angegeben.

N a m e	A l t e r	P o r p h.	Serum- bilirub. in mg-% s. r.	T a k a t.	h y m.	B r o m s.	Elek- tro- Phor. A $\alpha_1 \alpha_2 \beta \gamma$	L a p a r o s k o p i e	Histologie pi a s r t.
22 F.H.	24	325	5,7	2,8 $\uparrow$	90 $\uparrow$	7,5	(-) - +	+	rezidiv.
23 I.N. (105)	53	200	4,2	2,5 $\uparrow$	50	12	-	+	flor. subak.
		135	0,5	-	100	5,5	10	-	leichte chron. Hep.
24 M.H.	60	170 400	12,7 5,9	10,8 $\uparrow$ 4,4 $\uparrow$	40	15	(-)(+)(-)	(+)	schw. rezid., intrahepat. Cholestase
25 K.H.	33	140	1,0	(*)	100	9,5	21 - (+)	+	abkl. subak., i. vordergr. mass. Fettl.

Tab. 3 Subakute Hepatitiden

3. Untersuchung einzelner Erkrankungen

a) Akute und subakute Virushepatitiden und einige Folgezustände (37 Fälle)

30 Untersuchungen an 21 Patienten (s. Tab.2) von ikterischer akuter Virushepatitis ergaben in Beziehung zum Serumbilirubin: 1. Bei Porphyrinurie fand sich in der gleichen Zeit nie ein völlig normaler Serumbilirubinspiegel.

2. Bei normaler Harnporphyrinmenge war der Ikterus fast oder völlig abgeklungen (F. 16, 21; 16, 18-20) oder in starkem Rückgang begriffen (F.17). Nur in einem Falle war die Ausscheidung normal und die Gelbsucht zur gleichen Zeit beträchtlich (F.15).

Das gleiche Verhältnis fand sich einmal auch bei ikterischer subakuter Hepatitis (F.24), wo die Porphyrinurien (s. Tab.3) im übrigen deutlich waren (F.22, 23). Die Befunde sprachen im großen und ganzen für die Beobachtungen von KEHL, nach denen sich der Serumbilirubinspiegel gewöhnlich langsamer normalisiert als die Koproporphyrinausscheidung, was auf längere "Gewebsbindung" und deshalb protrahierte Ausscheidung des Gallenfarbstoffes zurückgeführt wird (5).

Insgesamt zeigten die ikterischen akuten Hepatitiden in der Regel eine deutliche Porphyrinurie vornehmlich auf der Höhe der Erkrankung. In diesem Stadium hatten von 12 Patienten (F.1-4, 6-12, 15) 11 mit 240-500 γ relativ hohe Ausscheidungen. Eine große Porphyrinmenge fand sich noch bei gering erhöhtem, aber unmittelbar vor ihrer Bestimmung außergewöhnlich schnell abgefallenen Serumbilirubinspiegel (F.5). Die von BRUGSCH (7) angegebenen Werte sind höher, die von KEHL (5) etwas niedriger als die hier angeführten. BRUGSCH hat beim "Leberkranken" auf ein gewisses, sehr ungefähres Verhältnis von Harnporphyrinmenge zum indirekten Serumbilirubin hingewiesen (7).

Eine laparoskopisch und histologisch zu diagnostizierende Leberaffektion ist der "Restzustand nach Hepatitis". Die Veränderungen bewegen sich zwischen "Zustand nach (abgeheilte) Hepatitis" und chronischer Hepatitis (26). Unter 3 Patienten mit solchen Restzuständen fanden sich einmal 200 γ Koproporphyrin im Urin bei Hypalbumin- und γ -Hyperglobulinämie und gleichzeitiger Bronchiektasie und einmal 100 γ bei positiven Serumbilirubintests und δ -Hyperglobulinämie. Das weitere Schicksal des letzteren Patienten ist bekannt. 18 Monate später zeigte sich laparoskopisch und histologisch eine chronische Hepatitis. Von 9 Patienten mit "Zustand nach Hepatitis" hatten nur 2 mit jeweils 100 γ (einmal bei Diabetes mellitus und eosinophilem Lungeninfiltrat) auffällige Harnporphyrinausscheidungen.

b) Chronische Hepatitiden (19 Fälle)

Im Vergleich zur akuten ikterischen Form fanden sich bei der chronischen Hepatitis weit geringere und sehr unterschiedliche Harnporphyrinmengen (s. Tab. 4). Eindeutige Beziehungen zum Serumbilirubinspiegel waren nicht zu erkennen. Nur in fortgeschrittenen Fällen mit ausgesprochen akuten ikterischen Schüben wurden relativ hohe Werte bestimmt (F. 38, 41). Zu laparoskopischen Kriterien (s. S. 11 bei Leberzirrhose) ergaben sich keine sicheren Parallelen. Festzustellen ist lediglich, daß Erkrankungen mit geringen Ausscheidungen (unter 35%) nie floride, fortgeschritten oder nennenswert funktionsgestört waren und nicht mit γ -Hyperglobulinämie einhergingen (F. 53-56).

Drei Krankheitsfälle mit beginnendem zirrhotischen Umbau hatten nur normale oder hochnormale Werte (F. 51, 52; 43).

c) Hepatosen (8 Fälle)

Eine typische, aber nicht obligate Form toxisch-degenerativer Schädigung der Leberzelle ist ihre Verfettung. Wenn sie einen gewissen Grad erreicht hat, spricht man von Fettleber (27).

Hier war bei erhöhten Ausscheidungen (s. Tab. 5) eine deutliche, reaktiv-entzündliche Miterkrankung ("Abbauentzündung", Stadium II) vorhanden (F. 57, 58, 59). Diese Porphyrinurien waren im Durchschnitt etwas höher als die chronischer Hepatitiden. Differentialdiagnostische Möglichkeiten können jedoch noch nicht ohne weiteres angenommen werden. Die anderen Hepatosen hatten insgesamt ausgesprochen niedrige Werte, waren aber von einigen leichten chronischen Hepatitiden nicht zu unterscheiden. Eine weitere Erkrankung mit Abbauentzündung ragte nicht heraus (F. 60).

"Relativ niedrige Werte" KEHLs liegen hoher (94%, 70%, 73%, 46%). In einem Fall ist nach dem histologischen Befund eine entzündliche Komponente vorhanden. Niedrige Ausscheidungen werden auf verminderte Pyrrolfarbstoffsynthese bei Fettlebern zurückgeführt (5).

Immerhin könnte die Harnporphyrinmenge ein möglicher Anhaltspunkt für sekundärentzündliche Miterkrankung sein. Das wäre in prognostischer Hinsicht von Bedeutung. Die reine Fettleber hat eine günstige Prognose. Besteht dagegen schon eine stärkere Entzündungsreaktion, ist die Gefahr der Entstehung einer Leberzirrhose ungefähr gleich der bei chronischer Hepatitis (28).

Name	Alter	Porph.	Serum-bilirub.		T. a. a. t.	Thy. m.	B. r. o. m. s.	Elek-tro-Phor.				Laparoskopie a Histologie	
			g e s.	d i r. t.				A. α.	α ₂	β	γ	p i a s r. t.	
38 K. Z. (70)	59	115	8,7	4,5	60	20	45	-			+	+	fortgeschr., akut. Schub
39 W. R.	40	170	0,7	-	100	1,5	7	(-)	+	(+)		+	mäßig aktiv
40 R. U.	32	140	0,9	-	100	1	15	-	+	(+)	(+)	+	kaum flor.
41 H. W. (50)	72	90	11,2	7,6	70	13		-	+	(+)	(+)	+	fortgeschr., akut. Schub
42 M. L.	33	115	0,5	-	60	6	12	(-)				+	akt.; Narbenl.
43 H. S.	38	90	0,6	-	100	3,5	2	(-)	+			+	flor., beg. zirrh. Umbau
44 M. L. (45)	52	90	0,5	-	60	11		(-)		-	+	+	kaum a. t.; chr. Polyarthr
45 K. L.	60	80	0,4	-	100	6	7				+	+	fluoride
46 F. K.	47	60	0,4	-	60	8,5	4					+	mäßig flor.
47 G. L.	54	60	0,7	-	90	15						+	fortgeschr.
48 A. E.	57	55	13,5	(+)	70	8,5		-	(-)	-	+	+	mäßig fortgeschr. akut. Schub
49 H. T.	25	50	1,1	(+)	70	7,5	11	(-)	(+)	-	(+)	+	mäßig flor.
50 P. L.	72	50	12,9	1,6	50	10	44	(-)	(-)		+	+	fluoride
51 W. M.	51	50	0,5	-	100	2	3	o. B.				+	flor., beg. zirrh. Umbau
52 G. K.	58	40	0,5	-	90	6	8	(-)	(-)	(-)	(+)	+	beg. Jmb., part. Narbenl.
53 W. S.	65	30	0,5	-	100	5	3	(-)	+			+	leicht, stat.
54 L. S.	53	25	0,3	-	90	3				(+)		+	mäßig flor.
55 K. S.	51	20	0,4	-	100	0,5		+	(+)	-		+	leicht
56 F. M.	70	35	0,4	-	100	1,5	8		(+)	(-)	+	+	stationär

Tab. 4 Chronische Hepatitiden

N a m e	A l t e r	P o r p h.	Serum-		T h y m.	B r o m s.	Elek- tro- Phor.					Laparoskopie		Histologie
			g e s.	d i r.			A	α	α_2	β	γ			
57 H. A.	37	225	0,3	-	100	1,5	11					+	+	mass. Fettl., starke Abbau- entzündung
58 L. L.	49	150	0,3	-	100	2	14		(-)			+	+	Fettl., Abbau- entzündung
59 M. B.	35	140	1,0	(+)	100	9,5	21	-	(+)			+	+	Mass. Fettl., Abbauentzündg.
60 I. P.	47	25	0,2	-	100	2,5	6					+	+	Fettleber
61 A. B.	52	25	0,7	-	70	6,5	8	(-)	-	-	+			Fettl., Abbau- entzündung
62 M. H.	37	220	0,6	-	100	1,5	4	(-)	(+)	(+)	-	+	+	Fettl., Zust. n. Hepatitis, Anacidität
63 T. P.	43	45	1,6	0,7	70	7,5	14	(-)	(+)	(+)	+	+	+	schw. tox. Leb.- schaden u. a. Leberzellver- fettung
64 R. K.	45	25	0,6	-	100	1	-	+	(+)	-	-	+	+	abklingende Parenchym- schädigg., leich- te Fettl.; jahre- lange Osteomye- litis in der Anamnese

Tab. 5 Toxisch-degenerative Leberschäden (Hepatosen)

Name	Alter	Anamnese			P	Serum-		T	T	B	Ser.		P	A		P
		A	G	D		bilirub.	d				A	L				
		l	l	r		g	r	a	y	o	l	G	u	n	t	S.
		k	l	h		s.	r.	t	m	s.	m.	b.	c	r.	t.	t.
		h.	s.	r.				a	o				s.			
65 F.H.	47				+	50	0,6	-	100	8,5	-	o.B.	+	+		m. Kartoffell. +
66 J.S.	54					(5)	0,5	-	60	17,5	11	-	+	+		mäß. fortg. (t)
67 G.B.	53	+				20	7,4	4,5	30	13,5		-	+	+		Asz., dekompens. Asz. (11)* + (22)*
68 H.F.	61				+	25	0,3	-	100	4,5	-	(4)	+	+		mäß. aktiv
69 O.L.	52					35	0,7	-	50	15	30	-	+	+		
70 F.K.	67	+	+			40	0,6	-	60	1,5	20	-	+			kein Milztumor Nephroangio- sklerose
71 K.G.	49				+	40	0,4	-	100	5	-		+	+		stat., nicht fortgeschr.
72 F.R.	48				+	40	1,0	0,2	60	9,5	11		+			aktiv
73 N.P.	39				+	45	0,3	-	100	3	4		+	+		fortgeschr.
74 G.F.	57	+				45	1,3	-	70	11	7	-	(t)	+		akt. Trichterleber
75 J.F.	52	+	+			35	0,5	-	100	6,5	80	-	+			(t)
(30)						50	0,7	-								
76 F.K.	56	Diab.				55	1,0	0,3	100	3	14	+	+			aktiv
(7)		mell.				40										
77 M.R.	46		+	+		55	0,5	-	100	16	-		+	+		fortgeschr.
78 H.H.	56		+	+	+	60	0,5	-	60	1,5	4	(-)	(t)	+	+	aktiv
79 H.M.	53		+	+		70	0,3	-	100	1	-	o.B.	+			fortgeschr. +
80 K.G.	52				+	75	0,7	-	100	3	20					Bauchvenen- zeichnung Splenomegalie
81 P.S.	42		+			70	0,5	-	60	10,5	18	-	+	+		Splenomegalie
Durchschnitt:							0,9		74	8,6	13					

Tab. 6 . Leberzirrhosen

*Die Zahlen in Klammer bedeuten den Abstand des Ereignisses von der Porphyrinbestimmung in Tagen; bei mehreren Bestimmungen von der jeweils ersten.

Name	Alter	Anamnese		Porph.	Serum-bilirub.		Takata	Thymol	Broms.	Ser. L. p. u. m. b.		Portale S. t. a. u.	
		A. G. D. R. k. o. b. h. s. i. r.	l. e. y. u. k. l. s. h. o. b. t. r.		g. e. s. i. r.	A. y. l. G. b. l. a. u. o. r. m. b.				L. p. u. n. t. o. p. s.			
82 G. B.	55	+			90	0,8	-	50	18	9	-! +! +	aktiv	+
83 T. O.	38		+	+	95	0,4	-	80	6	6	o. B. +	Splenomeg.	
84 J. N. (24)	22				100 70	0,8	-	100	5	10	o. B. +	bei M. WILSON	(+)
85 W. F.	49		+	+	100	0,4	-	50	25	27	-! +! +	fortg., Splenomeg.	
86 G. N.	48			+	110	0,8	-	30	25	20	- + +	akt., wenig fortgeschr.	(+)
87 W. R. (60)	47		+	+	110 85	12,4 0,4	1,1 -	30 40	17 12	39 18	- +! Asz. Aszites	dekompens.	
88 K. H.	45		+	+	110	0,9	-	100	7,5	2		+	u. Narbenleber, Ösoph-Var.
89 E. S.	55		+	+	110	0,7	-	60	18	2	-! +! +	fortg., keine Splenom.	
90 F. G.	44		+	+	115	10,9	-	50	25	35	- +!	wenig flor., + (180) durch Ösoph-Var.-Blutg.	+
91 K. B.	72	?			115	14,3	1,9	50	2		(-)(+)	abkl.ak. Schub, + (15) durch Ösoph-Var.-Blutg.	+
92 W. Z.	45				120	0,5	-	50	9,5	20	-! +! +	fortg.	+
Durchschnitt:						1,1		58	16,6	17			

Tab. 7 Leberzirrhosen

Name	Alter	Anamnese			Serum- bilirubin g. l. r.	T. a. h. y. m. o. l	B. r. o. m. s.	Ser.	L. p. a. u. t.	Portale	S. t. a. u.		
		A. G. D. R.	A. l. e. y. u. k. l. s. h. s. r.	A. l. b. u. m. b. l. g. l. o. b.				A. u. t. o. p. s.					
93 P. S.	58	+			135	0,8	-	50	9,5	28	-!	+	aktiv, fortg., rekompens.
94 E. R. (76)	59	?			140 30	0,6 0,8	-	30	14,5		-!	+	Asz. ↓ Asz. ! dekompens. dekomp. Mitr-Vit. (95)
				Oligurie									
95 H. K.	50	+	+	+	150	0,4	-	40	7	15	+	+	hochakt.
96 J. B.	62	+			150	1,0	-	50	1	13	+		Splenomeg.
97 J. L.	80	?			160	1,9	0,7	40	6		-!	+	rekompens.
98 J. W. (35)	50				75 170	2,9 3,6	1,5 1,9	stark. Asz. 40. 25 weniger Aszit.			-!	+	aktiv, dekompens. Koma (50) (80)
99 M. S. (34)	69				185 180	3,2 0,9	2 ↑ ↓	40 60	15 12		-	+	akuter Schub
100 W. S.	49	+	+	+	195	0,6	-	50	8	20	-	+	Caput medusae, Splenomeg.
101 R. R.	47	+			200	0,7	-	40	8	15	-!	+	fortg., aktiv
102 P. G.	46	+	+	+	200	14,0	1,8	60	12			+	abkling. akuter Schub
Durchschnitt:						1,6		45	10,7	21			

Tab. 8

Leberzirrhosen

N a m e	A l t e r	Anamnese	P o r p h.	Al. Serum-				T a k k h y m o l	B r o m s.	Elektro- Phor.	Lapar.				H i s t o p s.		
				bilirub. g e l b s.	d i r.	P h o s.	A k t a				A α ₁	α ₂	β	γ			
132E.S.	35	Gelbs., Alkohol -- jetzt	750	28,8	19,8	70	4			-	-	+	+			+	prim. Leberzellkarz. bei LAENN. Zirrh. H (15) im Koma hepaticum
133K.S. (9)	56	-- Cholezystekt., 3 Jg. später gelb	300 560	18,9	12,3	14,2	80	2		-	+	+	+	(-)	+		kompl. extrahepatischer Gallenwegs- verschluss durch Konglomerat
134H.S.	69	Gelbs., Alkoh., Diab. -- mell.	320	8,7	6,3	10	100	2,5		-	+	+			+	+	verschl. extrahep. Gallengangskarz. Leber-u. Periton.-Metast., beg. Aszites H (23) im Koma hepaticum
135E.S.	61	-- gelb seit 2 Monaten, Gewichtsverlust	310	10,5	6,2	8,4	90	2		-	(+)	(+)	(+)				Verschlußikterus, wahrscheinlich durch malignes Neoplasma bedingt
136J.F.	61	Ruhr, Alkohol --	275	1,8	1,1	60	7,5	36								+	pr. Leberzellkarz. bei LAENN. Zir. i. atr. Stad.; port. Stauung, Perit.-Metast., Asz H (8) im Koma hepaticum
137K.B.	49	Gallensteinkoliken -- gelb seit 5 Monaten	225	6,9	4,4	70	4,5								+	+	verschl. Gallenblasen-Adenokarz. zahlreiche Lebermetastasen H (37) nach Kachexie
138E.S.	70	-- gelb seit 4 Monaten	200	20,4	12,6	11,4	100	2,5		-	(+)	+	+		+		verschl. Gallengangskarzinom
139F.B.	52		70	0,3	-	100	1,5	5		-	+	+	+	-		+	Metastasenleber, Primärtum. unbekannt
140B.G.	51		55 Oligurie	51,3	38	21	100	3		-	+	+					Verschl.-ikt. mal. Atiol., Lebermetast.? Asz.?, Beginn des Präkoma hepaticum H (7) im Koma hepaticum
141D.G.	69	-- Gallenkoliken	50	8,2	5,0	7,5	100	1,5		-	+	+			+		verschl. Gallenblasenkarz.
142M.H. (20) (103) (123)	58		< 25 12 25 20 Oligurie	0,4	-	1,3	100	0,5		(+)	(+)	(-)				+	cholangiozellulär differenziertes Karz. i. Bereich d. Leberpforte, Leber- u. Periton.-Metast.; Leberverfettung H (130) durch Kreislaufversagen
143E.E.	47	Gelbs., Cholezystekt. --	< 45	0,5	-	100	2,5	40		(-)	+	(+)				+	Pankreaskopfkarz.; mäß. flor. chron. Cholangiohepatitis; Leberverfettung
144F.G.	73	-- Gallenkoliken	< 25	0,9	-	100	2	24		-	(+)	+			+	+	Gallenblasen-Adenokarz.; mäß. flor. chr. Cholangiohepatitis, Cholestase

Tab. 11 Verschlußikterus und Karzinome

N a m e	A l t e r	anamn. gelb gewesen: früher i (dann) j n w e t t e n n z s. g i t	t y p. p h y r i n	P o r p h y r i n	Serum- bilir. g d e s i a r e k t	K ä l t e r U b g.	B r o m s u l p h.	Osmot. Resist. d. Erythroz.: Hämolyse	Re- Z ti- u ku- s d lo- t. a n. n. P e i p g m.						
								nach Ink- Be- ginn von bis in % NaCl							
145 A.K.	24	1x	(+)	(+)	390	0,6	-	0,50	0,30	0,68	7	+	+		
146 H.H.	34	?		+	240	0,4	-	4			25	+	+		
147 A.W.	30	1x oft		+	200	2,5	-	13	0,50	0,32	0,58	6	(+)	+	
148 A.A.	41	3x ?	(+)	+	145	0,9	-	0,48	0,24	0,60	8	+	+		
149 A.O.	49	1x oft		+	110	1,4	+↓	0,50	0,32	0,72	7	+	+		
150 K.A.	34	oft	(+)	100	0,6	-	-					+	+		
151 P.H.	40	1x	++	85	1,6	-↓	(+)	7	0,46	0,28	1,0	+	+		
152 J.F.	54	1x oft!		+	75	2,1	0,2	-	1	0,52	0,32	0,68	48	+	+
153 A.W.	33			+	75	1,7	-↑	-	0,48	0,20	0,64	2	+	+	
154 S.A.	56	1x zuw.		+	70	1,4	+	-	5	0,48	0,22	1,0	8	+	(+)
155 G.A.	30		(+)	50	1,2	-↑	-	6	0,50	0,28	0,72	11			
156 W.F.	44		+	40	1,5	-↓	-	0,48	0,34	1,0	5	+	+		
157 I.E.	44	1x	(+)	35	0,3	-	-	0,46	0,32	0,66	2	+	+		
158 K.G.	26	1x	+	25	0,5	-	+	0,50	0,32	0,84	2	+	(+)		
159 B.P.	36	2x	+	25	2,0	-	-				6	+	+		
160 H.C.	30	1x 3x	+	<40	1,5	-	-	2	0,50	0,30	0,60	11	+	+	
161 S.W.	16	1x	++	<40	1,7	+	-	14	0,44	0,24	1,0	14	+	+	
162 D.G.	44		+	<35	1,3	-↑	-	0,50	0,26	0,66	5	+	+		
163 W.P.	16	2x	+	<25	1,5	+	-	1	0,48	0,34	1,0	9	-	(+)	

Tab. 12 Funktionelle Hyperbilirubinämien

* 24-stündige Aufbewahrung bei 37° C (Inkubationsresistenz nach MAIER). GROS und ANDRES sehen einen Hämolysebeginn schon unterhalb 0,60 %iger Kochsalzlösung als pathologisch an; im Gegensatz zu MAIER, der 0,56 %iges NaCl als Grenzwert angibt /34/.

d) Leberzirrhosen (46 Fälle)

Hier sind LAENNECsche (portale) und postnektrotische (posthepatitische) Zirrhosen vertreten, die man früher insgesamt nach LAENNEC benannte (F. 28, 29).

Von den nach Harnporphyrinmengen in 4 Gruppen eingeteilten Patienten (s. Tab. 6, 7, 8, 9) waren die durchschnittlichen Ergebnisse der TAKATA-Reaktion, Bromsulphaleinprobe und Serumbilirubinbestimmung mit steigender Ausscheidung pathologischer. Der Thymoltrübungstest lief damit allerdings nicht ganz parallel. Den höheren Ausscheidungen entsprachen immer mehr oder weniger stark veränderte Serumeiweißverhältnisse (s. Tab. 8, 9). Die nicht- und leichtporphyrinurischen Erkrankungen hatten teilweise ein normales Elektrophoresediagramm oder nur eine geringe γ -Hyperglobulinämie (s. Tab. 6, 7).

Neben der Leberfunktion konnten noch laparoskopische Kriterien der Leberzirrhose mit der Harnporphyrinmenge verglichen werden: die Geschwindigkeit des Fortschreitens (Aktivität, Floridität), der Grad der bereits erreichten zirrhotischen Veränderung und die Situation des Pfortader-Gefäßsystems (die Frage nach portaler Stauung, verursacht durch Einengung des portalen Gefäßquerschnittes und außerdem Ausprägung arteriportal Anastomosen in der Leber (29)). Akute ikterische (nekrotische) Schübe sprechen für ein zu dieser Zeit hochflorides Geschehen (26).

Schwere Zustände häuften sich eindeutig unter den Patienten mit (wenigstens zeitweise) hohen Werten. Die stärksten Porphyrinurien (s. Tab. 9), mit denen akuter Hepatiden vergleichbar, bezogen sich auf weit fortgeschrittene, oft dekompensierte Erkrankungen mit z.T. nur geringem zeitlichen Abstand zum todlichen Koma hepaticum (F. 103-107, 109, 110) und einmal auf akut-nekrotischen Schub (F. 108). Weniger große Harnporphyrinmengen bis zu etwa 200 γ (Tab. 8) entsprachen Dekompensationen und Rekompensationen (F. 94, 98; 93, 97) oder wenigstens portaler Stauung (F. 96, 100, 101); akuten Schüben (F. 99, 102) oder zumindest hoher Aktivität (F. 95, 101). Unter den noch geringen Ausscheidungen (s. Tab. 7) befanden sich nur je eine dekompensierte und akut ikterische Leberzirrhose (F. 87; 91). Bei den nichtporphyrinurischen Zirrhosen (s. Tab. 6) wurde portale Stauung in der Mehrzahl der Fälle vermißt, was im allgemeinen für ein noch nicht so weit fortgeschrittenes Stadium sprechen dürfte. Soweit laparoskopiert, fielen die Erkrankungen häufig nicht als ausgesprochen aktiv oder fortgeschritten auf (F. 65, 66, 68, 69, 75). Und in einem Falle fehlten diese Kennzeichen ganz (F. 71). Die

Leberfunktionsproben waren manchmal fast oder völlig negativ (F. 68, 71; 73, 79).

Im großen und ganzen bestand demnach ein gewisses Verhältnis zwischen Harnporphyrinmenge und morphologischer und funktioneller Beeinträchtigung, soweit sie beurteilt wurde, von Leber und portalem Gefäßgebiet. Es ergaben sich aber keine Anzeichen dafür, daß sich die Porphyrinurien mit Eintritt der Dekompensation verstärken.

Wenn ein klinisch nachweisbarer Aszites noch nicht, nicht mehr oder in nur noch geringem Maße bestand, waren im Gegenteil die Ausscheidungen (von ihrer absoluten Höhe abgesehen) pathologischer als bei bestehendem oder stärkerem Aszites (F. 109, 110; 105; 98). Zum Teil in diesem (ursächlichen?) Zusammenhang fanden sich bei Dekompensation manchmal nur hochnormale oder leicht erhöhte Werte (F. 98, 105; 87, 104). Bei einigen der Patienten stand ein Koma hepaticum kurz bevor oder hatte schon begonnen (F. 98, 104, 105, 107; 110). Eine weitere dekompensierte Zirrhose hatte kurz nach einer präkomaösen Phase und einige Tage vor Beginn des tödlichen Komats eine eher geringe, den Fettlebern vergleichbare Harnporphyrinmenge (F. 67).

KEHL führt z. T. geringe Werte bei Dekompensation oder Leberkoma auf Erliegen der Pyrrolfarbstoffsynthese ante finem, bei Koma hepaticum zusätzlich noch auf eine renale Insuffizienz für die Elimination von Porphyrinen zurück (5).

Bei intermittierend akutem ikterischem Verlauf (nekrotischem Schub) kompensierter Leberzirrhosen war die Porphyrinausscheidung im Durchschnitt vergleichsweise hoch (F. 91, 99, 102, 108). In einem Falle zeigten mehrere Bestimmungen einen starken Anstieg der Harnporphyrinmenge während des Abklingens des Ikterus (F. 108). Eine weitere Zirrhose hatte während und nach Verschwinden des Ikterus die gleiche, relativ starke Porphyrinurie (F. 99). Auch bei akuten Schüben fortgeschrittener chronischer Hepatitiden entsprach die höhere Ausscheidung dem jeweils stark abgefallenen und nur noch gering vermehrten Serumbilirubin (F. 38, 41). In diesem Zusammenhang ergaben sich im Vergleich zu anderen chronischen Hepatitiden relativ hohe Werte.

Dagegen fielen bei akuter Virushepatitis die stärksten Ausscheidungen mit hohem Serumbilirubinspiegel zusammen, und die Porphyrinurie war in der Regel schneller verschwunden als der Ikterus. Ein solcher Unterschied zwischen akuter ikterischer Hepatitis und ikterischen Schüben bei "vorgeschädigter Leber" (chronische Hepatitis oder Zirrhose) hätte, wenn er sich als typisch erweisen sollte, wahrscheinlich differentialdiagnostische Bedeutung.

Die Leberzirrhose bei Morbus WILSON (F. 84) ist dem LAENNECschen Typ zuzurechnen (30).

Die Porphyrinmenge kompensierter Leberzirrhosen lag im Durchschnitt über der chronischer Hepatitiden. Geringe Werte (unter 30%) waren hier, höhere (über etwa 150%) dort häufiger. Von ikterischem Schub abgesehen, lag die Ausscheidung chronischer Hepatitiden immer deutlich unter 200%.

Die unter Hepatopathien stärksten Ausscheidungen ermittelte BRUGSCH mit durchschnittlich 463,3% pro Tag bei "alkoholischer Leberschädigung mit Gelbsucht" (Zirrhose mit akutem Schub?). Es folgen akute Hepatitis (310,4%), "Leberzirrhose, chronische Hepatitis, Dystrophie und Atrophie" (216,9%), Leberkarzinome (186,7%) und mechanischer Ikterus (153,1%). Porphyrinurien bei LAENNEC'scher Leberzirrhose werden als "relativ gering" bezeichnet (7). KEHL findet bei "beginnenden und langsam fortschreitenden, kompensierten Zirrhosen" normale, bei "schweren Verlaufsformen" oder Dekompensationen mit Ausnahmen (!) hohe, denen der Hepatitispatienten vergleichbare Ausscheidungen. Die angegebenen Harnporphyrinmengen liegen innerhalb der gleichen Grenzen wie die hier gefundenen (5).

e) Aszendierende Lebererkrankungen und Cholangitiden (21 Fälle)

Von den Gallenwegen ausgehende Lebererkrankungen sind hier durch einige cholangitische Zirrhosen und chronische Cholangiohepatitiden (MARKOFF (31)) vertreten (Tab.10). Meist waren Serumbilirubin und Harnporphyrine gemeinsam normal oder pathologisch erhöht. Ausgesprochen hohe Werte waren in prognostischer Hinsicht offensichtlich ungünstig. Sie bezogen sich auf ikterische Erkrankungen mit hoher Aktivität oder außerdem Gallenstauungen (F.111, 113, 114; 112).

Diese Kriterien waren wahrscheinlich für die hier durchschnittlich hohen Ausscheidungen kompensierter cholangitischer Zirrhosen verantwortlich, die beim Bestehen eines Ikterus (F.113, 114) über der durchschnittlichen Porphyrinurie bei akuten ikterischen Schüben sonstiger Zirrhosen lagen. Zwei Patienten KEHLs hatten normale bzw. z.T. mäßig erhöhte Werte (5). Nach abgeklungenem Ikterus war in einem Falle keine eindeutige Porphyrinurie mehr vorhanden (F.113). Eine weitere cholangitische Zirrhose mit Aszites hatte (wegen der Dekompensation?) eine relativ geringe Porphyrinurie (F.116).

Die meisten chronischen Cholangiohepatitiden bewegten sich mit ihren Ausscheidungen in den gleichen Grenzen wie die chronischen Hepatitiden. Wie dort zeigten ausgesprochen aktive Erkrankungen nicht immer erhöhte und leichte Fälle z.T. eher geringe Ausscheidungen (F.120, 144). Laparoskopisch festgestellte Cholestase leichteren Grades blieb ohne sichtbaren Einfluß

auf Harn-Koproporphyrinausscheidung (extrahepatische Gallenabflußhindernisse sind für Entstehung und Prognose von Cholangitiden und aufsteigenden Lebererkrankungen von großer Bedeutung (28)). Nur zwei Erkrankungen, floride und ikterisch, die eine in fortgeschrittenem Stadium (beginnender zirrhotischer Umbau), die andere mit außergewöhnlich starker Gallenabflußbehinderung und cholangitischen Schüben, hatten hohe Harnporphyrinwerte (F.111,112). Hier waren die Laboratoriumsbefunde (alkalische Serumphosphatase-Aktivität, Serumlabilitätsverhältnisse, Elektrophoresediagramm) typisch für Verschuß und Entzündung in den Gallenwegen, dort für (sekundäre) Hepatopathie. Die Porphyrinurie war jedoch in beiden Fällen gleich stark (300 μ g), kann also lediglich als Ausdruck der schlechten Prognose angesehen werden, (die im 2.Fall durch Beseitigung des Gallenabflußhindernisses entscheidend gebessert wurde). Ebenso bestand im Vergleich zu akuter Virushepatitis und frischem, komplettem Verschlußikterus (s. unten) wie auch ikterischen Phasen cholangitischer Zirrhosen kein Unterschied. Bei den wenigen Bestimmungen waren die Porphyrinurien stärker als die fortgeschrittener chronischer Hepatitiden im ikterischen Schub.

Unter 11 einmalig untersuchten Patienten mit Cholangitis hatten während und kurz nach mäßiger Gelbsucht (also ohne kompletten Verschluß in den Gallenwegen) 4 von 5 leicht verstärkte Ausscheidungen (100-135 μ g). Ein typischer Unterschied gegenüber chronischen Cholangiohepatitiden, von schweren Fällen abgesehen, war damit in den meisten Fällen nicht vorhanden.

Die auch ohne Ikterus als Zeichen der Gallenabflußbehinderung zu wertende vermehrte Bromsulphaleinretention (28) war bei erhöhter und hochnormaler Harnporphyrinmenge gegeben und fehlte bei normaler Ausscheidung. Eine signifikante Beziehung zur Körpertemperatur konnte nicht festgestellt werden. Sie war teilweise und dann nur leicht erhöht.

BRUGSCH betrachtet Porphyrinurien bei Cholangitiden u. a. als Folge von Infektion und Fieber (7).

f) Verschlußikterus und Karzinome (13 Fälle)

Patienten mit primären Leberzellkarzinomen auf dem Boden LAENNECscher Zirrhosen hatten sehr hohe Ausscheidungen (s. Tab.11): 750 μ g bei hochgradigem Ikterus (F.132) und 275 μ g bei Subikterus, Peritoneummetastasen, portaler Stauung und Aszites (F.136). Damit wurden die durchschnittlichen Porphyrinurien aller anderen Lebererkrankungen, auch die von reinen, weit fortgeschrittenen LAENNECschen Zirrhosen übertroffen. Wenn sich derart hohe

Ausscheidungen als typisch erweisen sollten, konnten sie in vielen Fällen zur genauen Diagnose (die oft nicht gestellt wird (22)) beitragen.

Karzinomatöse Erkrankungen ohne Ikterus und ohne Zirrhose (Metastasenleber mit unbekanntem Primärtumor, cholangiozellulär differenziertes Karzinom der Leber mit ausgedehnter Metastasierung, Pankreaskopf- und Gallenblasenkarzinom) zeigten keine Porphyrinurien (F.139,142-144). Bei Metastasenleber wurden z.T. auch erhöhte Mengen gefunden (5). Allgemein sollen maligne Tumoren erst durch Zerfallsprodukte, Blutungen, Leber- und Magen-Darmstörungen Veränderungen der Porphyrinausscheidung bewirken (7).

Von 6 Patienten mit mehr oder weniger komplettem Verschlúßikterus (s.Tab. 11) hatten 5 relativ hohe Ausscheidungen zwischen 200 μ und 560 μ (F.141; 133-135, 137, 138). Eine Erkrankung mit Präkoma hepaticum (F.149) muß gesondert betrachtet werden (s. S.16). Zwischen benigner (F.133) und maligner Ätiologie des Verschlusses bestand kein wesentlicher Unterschied. Maligne Tumoren an sich dürften demnach als Ursache für die Porphyrinurie keine große Rolle spielen. Das wurde durch Untersuchungen an Karzinomen ohne Ikterus bestätigt (F.143,144). Bei schon vor 4 oder 5 Monaten eingetretenem Ikterus (F.137, 138) waren die Porphyrinurien (zufällig?) geringer als bei erst kurze Zeit bestehender Gelbsucht (F.133, 134). Die letzteren Erkrankungen unterschieden sich nicht von akuter Virushepatitis. Auch KEHL fand bei Verschlúßikterus und Hepatitis im wesentlichen gleich hohe Harnporphyrinmengen (5). Es erhebt sich die Frage, ob der sich entwickelnde sekundäre Leberschaden die Porphyrinurie (zunächst) vermindert.

Verluste durch Rückstauung in den Gallenwegen, Transport zur Niere u.a. sollen bewirken, daß weniger Koproporphyrine bei mechanischem Ikterus (unter porphyrin-eiweißarmer Kost) im Harn ausgeschieden werden als unter physiologischen Bedingungen im Stuhl und Urin zusammen (400-500 μ) (7). Der Porphyrinurie wird also die gleiche (mechanische) Ursache zugeschrieben wie der Bilirubinurie. Als Ursache der Porphyrinurie bei Leberparenchym Erkrankungen werden diskutiert: Hämsynthesestörungen (7), (8), (32), (5), Leberzellzerfall (7), (5), mangelhafte Verwertung resorbierter Nahrungsporphyrine, unzureichende Porphyrinexkretion in die Gallenwege (7) und Störung des Koproporphyrinabbaus (3). Interessant ist, daß auch bei der chronischen hepatischen Porphyrie Lebererkrankungen "im Sinne von Präzirrhosen und Zirrhosen" (STICH) vorliegen, die der Porphyrie vorangehen sollen (16), (32).

g) Koma hepaticum (3 Fälle)

Eine akute Lebernekrose ("gelbe Leberdystrophie") auf dem Boden einer Virushepatitis hatte im Präkoma hepaticum eine geringere Ausscheidung (300 g) als einige Tage zuvor (F.3). Im beginnenden Präkoma hepaticum bei Verschlauß-ikterus maligner Genese und möglicherweise karzinomatos befallener Leber (Tastbefund!) wurde trotz exzessiv hohem Serumbilirubinspiegel eine normale Harnporphyrinmenge bestimmt. Bei Oligurie und hohem Reststickstoff muß hier an eine renale Ausscheidungsstörung u. a. auch für Porphyrine gedacht werden (F.140).

In diesen beiden Fällen handelte es sich nach Grundkrankheit, Symptomen und Verlauf mit größter Wahrscheinlichkeit um Leberzerfall: Durch Nekrose entstandene toxische Substanzen gelangen durch die Gallenwege in den Darm, werden rückresorbiert und erreichen wegen mangelnder Leberentgiftung (Schwefelsäurekoppelung!) den großen Kreislauf und damit auch das Gehirn. Von Koma durch Leberausfall spricht man, wenn im Darm reichlich stickstoffhaltige Substanzen (Ammoniak u. a.) resorbiert werden, durch ausgeprägte portokavale Anastomosen die (noch) entgiftende Leber umgehen und das Zentralnervensystem schädigen (28), (33).

Im Falle einer Leberzirrhose mit besonders ausgeprägtem Zeichen portaler Komplikationen (BANTI-Syndrom!) und starkem Ikterus waren wahrscheinlich Leberausfall und Leberzerfall an der Entstehung des tödlichen Komats beteiligt. Auch hier war die stark pathologische Ausscheidung zu Beginn des Präkomas geringer als bei früherer Bestimmung. Allerdings hatte sich in der Zwischenzeit ein Aszites eingestellt (F.110).

h) Posthepatische Hyperbilirubinämien und kongenitaler hämolytischer Ikterus (24 Fälle)

Die sogenannte funktionelle Hyperbilirubinämie kann hereditär-konstitutionell bedingt sein und sich im jugendlichen Alter manifestieren (Ikterus intermittens juvenilis MEULENGRACHT) oder posthepatitisch bei evtl. z.T. latenter konstitutioneller Bereitschaft auftreten (27). Als wichtigste klinische Symptome beider Entstehungsformen werden beschrieben: Zeichen vegetativer Dystonie, Neurasthenie und Hypochondrie; Verdauungsstörungen (Fettunverträglichkeit, Stuhlnunregelmäßigkeiten, Flatulenz) und Oberbauchbeschwerden; langsame oder verlangsamte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; mäßige Erhöhung des indirekten Serumbilirubins, meist kältenegative EHRLICHsche Aldehyd-

probe: geringe und schnell wechselnde Milz- und Leberschwellung; gelegentlich gering vermehrte Bromsulphaleinretention, stets negativer Ausfall der Serumlabilitätstests; manchmal herabgesetzte osmotische Resistenz der Erythrozyten, Retikulozytose, Mikrozytose und pleiochrome Galle; stets negativer COOMBS-Test und fehlende Kälteagglutinine (27, (34). Unter besonderen histologischen Befunden steht ein braunes, eisenfreies, "sudanophiles" Pigment der Leberzellen ganz im Vordergrund (27, (34). Die Pathogenese ist noch weitgehend ungeklärt. Nach KALK sind verschiedene Faktoren, die als voneinander unabhängig imponieren, möglicherweise beteiligt: 1. verminderte Ausscheidungsfähigkeit für Bilirubin in die Gallenwege auf Grund fermentativ gestörter Umwandlung freien (indirekten) Bilirubins in (direktes) Bilirubinglukuronid, 2. vermehrter Anfall von Bilirubin durch einmal verstärkte Hämolyse und zum anderen vermehrte Entstehung aus Protoporphyrin bei blockierter Häm Bildung (s. S.2) (27). In der Anamnese wird eine Gelbsucht oft vermißt (34). Die Prognose ist gut, die Erkrankung schreitet nicht fort (27), (34).

Von 19 Patienten mit funktioneller Hyperbilirubinämie wurden die Koproporphyrinmengen im Harn bestimmt (s. Tab.12). In einem Falle sprachen vermutliches Manifestationsalter und laparoskopisch fehlende Zeichen abgelaufener Hepatitis für Ikterus MEULENGRACHT (F.163). Die übrigen Erkrankungen wurden als posthepatitisch bedingt angenommen. Bei jeweils einmaliger Bestimmung fanden sich ziemlich uncharakteristische Ausscheidungen: in 5-6 Fällen leicht bis stark erhöhte (F145-150), im übrigen hochnormale (F151-154) bis geringe.

KALK beobachtete vermehrte Koproporphyrinausscheidung im Harn "mindestens in einem Teil der Fälle". Als Ursache vermutet er Blockierung der Häm Bildung aus dem Protoporphyrin (27). Angehäufte Häm vorstufen müßten also als Koproporphyrin im Harn ausgeschieden werden. Gesteigerte Harnporphyrinmenge und ein Teil des vermehrten Serumbilirubins hätten demnach gemeinsamen Ursprung. Aus vorliegenden Untersuchungen mußte geschlossen werden, daß Harnporphyrinwerte und Serumbilirubinspiegel nicht zu gleicher Zeit erhöht oder normal zu sein brauchen. Dabei war zu berücksichtigen, daß sich die Menge des Serumbilirubins manchmal im Laufe von Stunden stark ändern kann (27). Subikterus war viel häufiger vorhanden als Porphyrinurie. Wie sich diese zum phasenhaften Auftreten der Symptome verhält und ob sie im Verlauf der Erkrankung häufiger oder sogar bei jedem Patienten hin und wieder auftritt, muß offen gelassen werden.

Differentialdiagnostisch ist zu bedenken, daß der zeitliche Zusammenhang

zwischen leichtem Ikterus und Porphyrinurie bei Cholangitis und Cholangiohepatitis deutlicher war. Für chronische Hepatitis galt das weniger.

In subikterischen oder leichtikterischen Phasen kongenitaler hämolytischer Anämien (Sphärozytosen) wurden in 5 Fällen immer Porphyrinurien gefunden. Sie waren uncharakteristisch (120♂; 125♂; 210♂, 110♂; 310♂, 180♂; 330♂) und unterschieden sich dadurch nicht von Porphyrinurien posthepatischer Hyperbilirubinämie. Wenn sich die Befunde bestätigen ließen, müßten differentialdiagnostisch normale Porphyrinmengen während Serumbilirubinvermehrung auf posthepatische Hyperbilirubinämie hinweisen. Im Vergleich zu ikterischen Zuständen von Cholangitis, nicht sehr schwerer oder gallengestauter chronischer Cholangiohepatitis oder akuten Schüben chronischer Hepatitis (mit Werten von wahrscheinlich meist nicht über 200♂) waren die Ausscheidungen z.T. höher. Wenn diese Krankheitsbilder nicht derart ausgeprägt sind, daß sich differentialdiagnostische Überlegungen gegenüber hämolytischem Ikterus erübrigen, könnte die Harn-Koproporphyrinbestimmung in vielen Fällen nützlich sein.

4. Diskussion

An rund 170 vorwiegend laparoskopisch diagnostizierten Leberkranken wurden mit einfacher Methode meist nur einmalig grobquantitative Koproporphyrinbestimmungen in der Tagesharnmenge durchgeführt. In gleicher Weise wurden Kontrolluntersuchungen an 30 klinisch Gesunden oder Patienten mit nichtporphyrinurischen Erkrankungen vorgenommen. Die Koproporphyrinmenge von 100♂ im Tagesharn, vielfach als Grenzwert von der normalen zur pathologischen Ausscheidung angesehen, wurde von den Kontrolluntersuchten nur einmal leicht, von den Leberpatienten dagegen relativ sehr häufig überschritten.

Über ihre Brauchbarkeit für die Differentialdiagnose und Prognose erlauben die Ergebnisse noch keine endgültigen Aussagen. Sie sprechen mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit für folgende Verhältnisse: Auf der Höhe der Erkrankungen akuter ikterischer Virushepatitiden und ebenso bei frischem, kompletten Verschlußikterus besteht fast immer eine starke Porphyrinurie (über 200♂ bis 500♂ und mehr). Differentialdiagnostische Möglichkeiten ergäben sich demnach nicht.

Ungefähr mit der Schwere chronischer, nichtikterischer Lebererkrankungen nimmt die durchschnittliche Harn-Koproporphyrinmenge langsam zu (grundsätzliche Prognose!). Charakteristisch für die Fettleber sind geringe, eher niedrignormale Harn-Koproporphyrinausscheidungen (meist nicht über 25♂).

Bei reaktiven Entzündungsvorgängen (Stadium II der Fettleber) bestehen in einem Teil der Fälle (oder meist?) erhöhte Ausscheidungen. Sie sprächen gegenüber der reinen Fettleber für eine ungünstigere Prognose. Die chronische Hepatitis hat normale oder in der Regel weniger große Harnporphyrinmengen, meist unter 150 γ , selten über 200 γ (Differentialdiagnose gegenüber der Fettleber!). Leichte Erkrankungen zeigen z.T. geringe Ausscheidungen wie die Fettleber (Prognose!). Zwischen den möglichen Porphyrinurien vom Stadium II der Fettleber und chronischen Hepatitiden besteht kein sicher differentialdiagnostisch verwertbarer Unterschied (bei gleicher Prognose beider Erkrankungen!).

Leberzirrhosen haben normale bis stark vermehrte Harnporphyrinmengen. Sie zeigen deutliche Beziehung zu Stadium und Aktivität des Umbauprozesses und zur Leberfunktion (Prognose!). Werte über 150 γ sprechen mehr für Zirrhose und weniger für chronische Hepatitis. Starke Porphyrinurien ungefähr auf der Höhe derer von akuter ikterischer Virushepatitis werden erst von weit fortgeschrittenen Erkrankungen erreicht, bei Dekompensation weniger oder mehr, manchmal bis zu niedrignormalen Werten absinkend. Im Zusammenhang mit akutem ikterischen Schub kompensierter Zirrhosen und fortgeschrittener chronischer Hepatitiden steigt die Harnporphyrinmenge an; bei Zirrhosen evtl. bis zur Höhe der Porphyrinurien akuter Virushepatitiden. Im Gegensatz zu dieser Erkrankung fallen die Werte mit Rückgang der Gelbsucht noch nicht ab oder steigen erst dann an. Es läge nahe, einen solchen Unterschied differentialdiagnostisch zu verwerten.

Azendierende Lebererkrankungen haben bei starkem Gallenabflußhindernis oder in schweren, fortgeschrittenen Fällen (cholangitische Zirrhosen, präzirrotische Cholangiohepatitiden) beim Bestehen eines Ikterus starke Porphyrinurien, gleich denen des Verschlúßikterus und akuter Virushepatitiden. Im übrigen unterscheiden sich chronische Cholangiohepatitiden kaum von chronischen Hepatitiden (s. dort), und meist nicht von an- oder leichtikterischen Zuständen bei Cholangitiden (mit normalen bzw. leicht erhöhten Ausscheidungen unter 150 γ). Gemeinsames Fehlen oder Vorhandensein von leichtem Ikterus und Porphyrinurie ist bei Cholangitis und chronischer Cholangiohepatitis die Regel. Das läßt sich für die chronische Hepatitis nicht sagen. Bei posthepatitischen Hyperbilirubinämien werden beide Symptome zeitlich voneinander unabhängig gefunden, was sich differentialdiagnostisch u.U. gegenüber Cholangitiden oder Cholangiohepatitiden verwerten ließe. Posthepatitische Hyperbilirubinämien haben zum größten Teil normale, seltener leicht bis stark erhöhte Ausscheidungen. In gleicher Weise uncharakteristisch erhöhte Porphyrin-

werte finden sich immer im ikterischen Schub familiärer hämolytischer Kugelzellanämien. Differentialdiagnostisch müßten also normale Harnporphyrinmengen bei Ikterus für posthepatitische Hyperbilirubinämie sprechen. Die Harnporphyrinmengen übersteigen z.T. die chronischer Hepatitiden, Cholangiohepatitiden und Cholangitiden (Differentialdiagnose!).

Hohe oder höchste Ausscheidungen finden sich bei Zirrhosen mit primärem Leberzellkarzinom. Ihre Bestimmung könnte zur oft schwierigen, genauen Diagnose der Erkrankung (Differentialdiagnose gegenüber reiner Zirrhose!) beitragen.

Mit oder kurz vor dem Einsetzen präkomatöser Erscheinungen fallen starke Porphyrinurien mehr oder weniger ab. Die Harnporphyrinuntersuchung könnte also dabei helfen, den Beginn (oder schon die Gefahr?) eines Leberkomas zu erkennen. Ausgesprochen niedrige Werte im Präkoma hepaticum könnten auf eine renale Ausscheidungsstörung für Porphyrine zurückzuführen sein.

Es gibt wohl keine Lebererkrankung, die sich durch Harn-Koproporphyrinmengen immer und sicher von anderen unterscheidet. Die Koproporphyrinbestimmung im Harn kann aber zur Differentialdiagnose und Prognose von Hepatopathien beitragen, besonders wenn das Ergebnis im Zusammenhang mit dem der Serumbilirubinbestimmung bewertet wird.

5. Zusammenfassung

Unter klinischen Gesichtspunkten wurden an 170 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen die Koproporphyrine in der Tagesharnmenge meist nur einmalig grobquantitativ bestimmt. Die Methode wurde durch Kontrolluntersuchungen an 30 klinisch Gesunden und Patienten mit nichtporphyrinurischen Erkrankungen überprüft.

Unter den Hepatopathien fanden sich sehr unterschiedliche Harn-Koproporphyrinausscheidungen. Porphyrinurien waren sehr häufig.

Über ihre Brauchbarkeit für die Differentialdiagnose und Prognose brachten die Ergebnisse der Harn-Koproporphyrinbestimmungen noch keine endgültigen Aufschlüsse. Sie können teilweise unter Berücksichtigung des Serumbilirubinspiegels zur Differentialdiagnose zwischen folgenden Erkrankungen wahrscheinlich in vielen Fällen beitragen:

Fettleber - chronische Hepatitis oder Fettleber im Stadium II - Zirrhose,
akute ikterische Virushepatitis - akuter ikterischer Schub einer Zirrhose oder

chronischen Hepatitis, evtl. Leberzirrhose - Zirrhose mit primärem Leberzellkarzinom, posthepatitische Hyperbilirubinämie - hämolytischer Ikterus. Wohl keine Lebererkrankung ist gegenüber anderen durch die Harn-Koproporphyrinausscheidung sicher gekennzeichnet.

Herangezogen werden kann die Harn-Koproporphyrinbestimmung wahrscheinlich auch zur Prognose von Leberzirrhosen und zur Frühdiagnose des Koma hepaticum.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) LANGENBECK, W.: Lehrbuch der organischen Chemie, 13./14. Aufl., Dresden und Leipzig 1953
- (2) SHEMIN, D.: δ -Aminolevulinic acid, its role in the biosynthesis of porphyrins and purines. J. of the Amer. Chem. Soc. 75 (1953), S. 4873
- (3) REMMER, H.: Der normale und gestörte Porphyrinstoffwechsel. Ärztl. Wschr. 13 (1958), S. 201
- (4) FISCHER, H. und H. ORTH: Die Chemie des Pyrrols, Leipzig 1937
- (5) KEHL, R.: Klinische Untersuchungen über Porphyrinurie bei Lebererkrankungen. Zschr. f. klin. Med. 155 (1958), S. 1
- (6) RIMINGTON, C.: An enzymic theory of hemopoiesis. Compt. rend. trav. Labor. Carlsberg, Ser. chim. 22 (1938), S. 454
- (7) BRUGSCH, J.: Porphyrine, Leipzig 1952
- (8) WITH, T. K.: On jaundice. Acta med. scand., Suppl. 234 (1949), S. 331
- (9) VANOTTI, A.: Porphyrinurie und Porphyrinkrankheiten im Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/2, 4. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955, S. 779
- (10) GROTEPASS, W.: Zur Kenntnis der natürlichen Harnporphyrine. Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 253 (1938), S. 276
- (11) FINK, H. und W. HOERBURGER: Isolierung von kristallisiertem Koproporphyrin I aus normalem menschlichen Urin. Naturwissenschaften 22 (1934), S. 292
- (12) DEMLING, L.: Funktionelle Diagnostik der Leberkrankheiten in HENNING, H.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, München und Berlin 1959, S. 395
- (13) HINSBERG, K.: Untersuchungen der Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen in HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der physiologisch-chemischen und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. V, 10. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953, S. 181
- (14) WATSON, C. J. and E. A. LARSON: The urinary coproporphyrins in health and disease. Physiologic. Rev. 27 (1947), S. 478
- (15) PETZOLD, F. A.: Beitrag zur Kenntnis der akuten intermittierenden Porphyrrie. Ärztl. Wschr. 13 (1958), S. 209
- (16) STICH, W.: Humane und experimentelle Porphyrinkrankheiten. Münch. med. Wschr. 101 (1959), S. 455
- (17) STICH, W. und H. GÖTZ: Über die kombinierte hepatische Porphyrrie. Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) S. 29

- (18) STICH, W.: Neuere Ergebnisse zur Frage der akuten Porphyrie. Verh. dtsh.Ges.inn.Med. 60 (1954), S.513
- (19) BANSI, H. W. und G. SCHWARTING: Die Porphyrikrankheiten. Klinik der Gegenwart, Bd. VI, München-Berlin 1958, S.209
- (20) ELSTE, E. R.: Porphyrie: Ein selten diagnostiziertes, intern-neurologisches Krankheitsbild. Münch.med.Wschr. 99 (1957), S.1021
- (21) WITH, T. K. and H. C. A. PETERSEN: Symptomatic uroporphyrinuria. Lancet 267, 2 (1954), S.1148
- (22) HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 7. Aufl., Stuttgart 1960
- (23) HINSBERG, K. und K. LANG: Medizinische Chemie, 3. Aufl., München-Berlin-Wien 1957
- (24) BODE, O.: Eine einfache Methode zur Bestimmung des Gesamtporphyrins im Harn und ihre Anwendung in Klinik und Praxis. Ärztl.Forsch. 4/I (1950), S.617
- (25) TROPP, C. und A. HOFMANN: Untersuchungen über die Fehlerquellen bei der quantitativen Harnporphyrinbestimmung. Biochem.Zschr. 292 (1937), S.74
- (26) GROS, H.: persönliche Mitteilungen
- (27) KALK, H.: Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten. Verh. dtsh.Ges.inn.Med. 63 (1957), S.177
- (28) KALK, H. und E. WILDHIRT: Die Krankheiten der Leber. Klinik der Gegenwart, Bd. VII, München-Berlin 1958, S.377
- (29) KALK, H.: Cirrhose und Narbenleber, Stuttgart 1957
- (30) SCHWENK, A.: Systemstörungen des Stoffwechsels. Klinik der Gegenwart, Bd. VIII, München-Berlin 1959, S.491
- (31) MARKOFF, N.: Cholangitis und cholangitische Hepatopathien. Erg.inn. Med. - Neue Folge - 8 (1957), S.123
- (32) STICH, W.: Zur Physiologie und Pathologie der eisenhaltigen Fermente der Leber. Verh. dtsh.Ges. Verdgs.- u. Stoffw.-Krk. 17 (1953), S.70
- (33) WILDHIRT, E.: Leber-Koma, in WILDHIRT, E.: Fortschritte der Gastroenterologie, München 1960, S.349
- (34) GROS, H. und E. ANDRES: Die posthepatitische Hyperbilirubinämie. Medizinische 1958, S.864

LEBENS LAUF

Am 4. Oktober 1933 wurde ich, Paul Wolfgang Oberländer, als Sohn des Bauingenieurs und Bauunternehmers Paul Oberländer in Goßwitz bei Saalfeld/Saale geboren.

Von 1940-1944 besuchte ich die Volksschule in Goßwitz und anschließend bis zum Umsturz 1945 die Oberschule in Saalfeld. Infolge des sowjetzonalen Bildungssystems konnte ich erst nach 8 jähriger Volksschulzeit in Goßwitz erneut in eine höhere Schule (Oberschule Saalfeld) eintreten. Ab 1952 besuchte ich die Oberschule in Poßneck, weil diese bis dahin in politischer Hinsicht weniger hervorgetreten war. Dort wurde ich mit 7 Mitschülern im Mai 1953, kurz vor dem mündlichen Abitur, der Schule verwiesen. Für den Ausschluß wurden politische Gründe ausdrücklich angegeben.

Kurz darauf floh ich über Westberlin in die Bundesrepublik. Ab September 1953 besuchte ich die Oberschule in Geislingen/Steige und legte im Februar 1954 die Reifeprüfung ab.

Nach einem halbjährigen Bau-Praktikum und anschließendem Studium des Bauingenieurwesens im Wintersemester 1954/55 an der Technischen Hochschule Hannover entschloß ich mich zum Medizinstudium. Vom Sommersemester 1955 bis zum Physikum nach dem Sommersemester 1957 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Die klinischen Semester (Winter 1957/58 bis Sommer 1960) absolvierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Das Staatsexamen war im Dezember 1960 beendet. Wegen eines Unfalls im Januar 1961 war ich bis Ende März gleichen Jahres arbeitsunfähig.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich bisher in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz (April 1961 bis Januar 1962), in der chirurgischen Abteilung des Bezirkskrankenhauses Forbach/Murgtal (Februar bis Mai 1962). Zur Zeit betätige ich mich in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des St. Rochus-Krankenhauses Mainz-Mombach (seit November bis voraussichtlich April 1963).

